

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 274 600

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 75 17536

(54)

Procédé de préparation de dérivés d'esters de l'acide tartronique.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.²) C 07 C 69/66, 67/00.

(22)

Date de dépôt 5 juin 1975, à 14 h 8 mn.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Suisse le 12 juin 1974, n. 8.027/74
au noms des inventeurs.*

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande

B.O.P.I. — «Listes» n. 2 du 9-1-1976.

(71)

Déposant : Société dite : SANDOZ S.A. Société par actions, résidant en Suisse.

(72)

Invention de : Paul Stadler et Gernot Wersin.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire :

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27 rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention a pour objet un procédé de préparation de dérivés d'esters de l'acide tartronique.

L'invention concerne plus particulièrement un procédé de préparation des esters répondant à la formule I



dans laquelle R représente un groupe alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone, et R' représente un reste organique inerte sous les conditions de la réaction.

Le substituant R représente de préférence un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone. Le procédé de l'invention est particulièrement approprié pour la préparation des composés de formule I où R désigne le groupe isopropyle. Le symbole R' représente par exemple un groupe alkyle, de préférence le groupe méthyle ou éthyle.

Les procédés connus de préparation des esters de formule I sont peu économiques et leur mise en oeuvre est plutôt malaisée. Ils nécessitent des produits de départ et/ou des réactifs coûteux, et/ou ils donnent lieu à des rendements médiocres; de plus, ils ne sont pas applicables de façon systématique. La réalisation pratique de ces procédés est donc liée à d'importants inconvénients.

La demanderesse a maintenant trouvé un procédé facilement réalisable à l'échelle industrielle permettant de préparer les composés de formule I avec d'excellents rendements.

Conformément au procédé de l'invention, pour préparer les composés de formule I on oxyde au moyen d'acide nitrique des composés de formule II



dans laquelle R et R' ont les significations déjà données.

L'obtention des composés de formule I par oxydation des composés de formule II avec l'acide nitrique est inattendue, étant donné que le traitement d'alkylmalonates par un mélange
5 d'acide nitrique fumant et d'anhydride acétique, comme décrit par W. Steinkopf et A. Supan dans Ber.deutsch.chem.Ges.43, 3239 (1910), ou par un mélange d'acide nitrique à 100% et d'acide polyphosphorique, comme décrit par J.P. Kispersky et K. Klager dans J.Amer.chem.Soc.77, 5433 (1955), ne conduit qu'au
10 2-nitro-2-alkylmalonates correspondants, et que le traitement de malonates par des vapeurs nitreuses fournit des mésoxalates (voir à ce sujet Org.Synth.Collective Volume 1, 266).

Pour effectuer le procédé de l'invention, il convient d'utiliser l'acide nitrique en excès. On emploie
15 avantageusement de l'acide nitrique à au moins 70%, de préférence à 98-100%; un tel degré de dilution garantit le déroulement sans danger de la réaction. L'excès d'acide nitrique est alors d'au moins environ 24 à 25 moles par mole de composé de formule II. Un excès plus important augmente le prix
20 de revient sans apporter une amélioration notable du rendement.

Etant donné que les composés de formule II sont facilement solubles dans l'acide nitrique, l'emploi d'un solvant inerte supplémentaire est généralement inutile et indésirable.

25 On effectue l'oxydation des composés de formule II à des températures comprises entre environ 10 et 50°. La durée de la réaction, qui dépend de la concentration et de l'excès de l'acide nitrique ainsi que de la température de la réaction, est comprise entre environ 6 et 48 heures.

30 Le traitement ultérieur du mélange réactionnel peut être effectué selon les méthodes connues, de préférence par addition de quantités relativement importantes d'eau et extraction subséquente avec un solvant inerte non miscible à l'eau. Après évaporation de l'extrait, on purifie le produit
35 brut selon les méthodes habituelles, par exemple par distillation sous vide poussé.

On prépare par exemple les composés de formule I selon le procédé de l'invention comme décrit ci-après :

5 A 26 moles d'acide nitrique à 98% on ajoute goutte à goutte, à environ 20°, 1 mole d'alkylmalonate puis on maintient le mélange réactionnel pendant plusieurs heures à environ 30°. On dilue ensuite le mélange réactionnel avec de l'eau et on extrait avec un solvant inerte non miscible à l'eau. On lave l'extrait, par exemple avec du bicarbonate de sodium et de l'eau, on le sèche, on chasse le solvant
10 et on purifie le résidu, par exemple par distillation sous vide poussé.

Les produits de départ de formule II sont connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues, à partir de composés connus.

15 Les composés de formule I sont d'importants produits de départ pour la synthèse d'alcaloïdes de l'ergot de seigle, comme par exemple l'ergotamine et en particulier les ergotoxines telles que l'ergocornine, l'ergocristine, l' α -ergokryptine et la β -ergokryptine, et les dérivés 9,10-dihydro
20 correspondants, composés dont on connaît l'importance en thérapeutique.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures y sont indiquées en degrés centigrades et sont données
25 non corrigées.

Exemple 1

Isopropyl-tartronate de diéthyle

Dans un ballon tricol de 10 litres muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un thermomètre, on intro-
30 duit 1100 ml d'acide nitrique à 98% et on ajoute goutte à goutte en l'espace d'une heure, tout en agitant et en refroidissant à 20°, 202 g (1 mole) d'isopropyl-malonate de diéthyle, puis on maintient à 30° pendant la nuit la solution homogène ainsi obtenue. On refroidit ensuite le mélange réactionnel
35 à 20° et on le dilue avec précaution, sous agitation et refroidissement, avec 5 litres d'eau, ce qui produit un important

dégagement de vapeurs nitreuses. On ajoute immédiatement 2 litres de chlorure de méthylène et on agite énergiquement pendant 30 minutes. Après avoir éliminé la phase aqueuse, on ajoute 2 litres d'eau à la solution de chlorure de méthylène, on agite pendant 20 minutes, on sépare à nouveau la phase aqueuse et on lave la solution de chlorure de méthylène avec 1 litre d'une solution à 5% de bicarbonate de sodium. On lave rapidement la phase organique avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on chasse le solvant à l'évaporateur rotatif. On obtient ainsi une huile qu'on sépare en deux fractions par distillation sous vide poussé ; ces deux fractions sont ensuite purifiées séparément. La fraction principale bouillant entre 60 et 75° sous 0,2 torr fournit, après une nouvelle rectification, l'isopropyl-tartrate de diéthyle sous forme d'une huile incolore ayant une odeur de pommes ; il bout à 64-67° sous 0,3 torr. Son degré de pureté établi par chromatographie en phase gazeuse est de 94% ; $n_D^{22} = 1,4293$. La fraction moins importante à point d'ébullition plus élevé fournit, après redistillation sous vide poussé, le 2-isopropyl-2-nitro-malonate de diéthyle sous forme d'une huile incolore. Son degré de pureté établi par chromatographie en phase gazeuse est d'environ 98%. Il bout à 81-82° sous 0,2 torr ; $n_D^{20} = 1,4385$.

Exemple 2

25 Isopropyl-tartronate de diéthyle

On introduit dans un ballon tricol 400 g (6,3 moles) d'acide nitrique à 98-100% et on ajoute goutte à goutte pendant 15 minutes, à la température ambiante et sous agitation, 10 g (0,05 mole) d'isopropyl-malonate de diéthyle, ce qui donne une solution claire qu'on laisse reposer pendant 48 heures à la température ambiante. On évapore ensuite avec ménagement à l'évaporation rotatif, sous le vide de la trompe à eau, la majeure partie de l'acide nitrique, on répartit le résidu d'évaporation entre une solution aqueuse de bicarbonate de potassium et une quantité suffisante de chlorure de méthylène et on en poursuit le traitement selon les méthodes

habituelles. On extrait les phases de chlorure de méthylène avec une faible quantité d'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant avec ménagement sous pression réduite. Après distillation sous vide poussé du résidu d'évaporation, on obtient l'isopropyl-tartronate de diéthyle. Il bout à 65-67° sous 0,05 torr ; $n_D^{20} = 1,4289$.

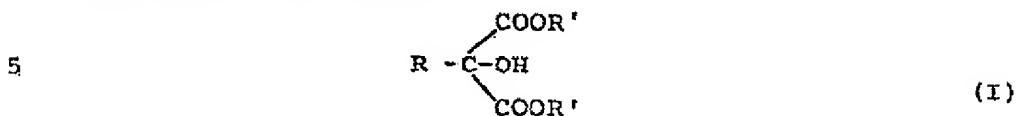
En procédant comme décrit à l'exemple 1 ou 2, on peut également préparer les composés du tableau I suivant :

TABLEAU I

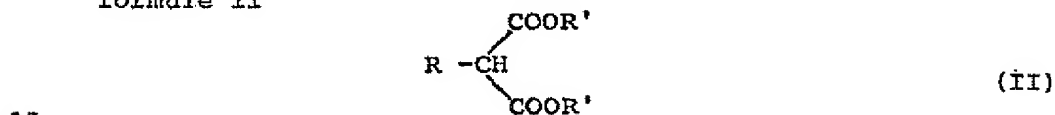
Composé	Point d'ébullition (pression en torrs)	n_D^{20}
Méthyl-tartronate de diéthyle	59-60° (0,2)	1,4230
Ethyl-tartronate de diéthyle	68-69° (0,5)	1,4258
n-propyl-tartronate de diéthyle	92-94° (1,3)	1,4292
n-butyl-tartronate de diéthyle	132-136° (13)	1,4313
Isobutyl-tartronate de diéthyle	69-70° (0,2)	1,4305
Sec.-butyl-tartronate de diéthyle	103-105° (1,5)	1,4370

REVENDEICATIONS

1.- Un procédé de préparation des composés répondant à la formule I



dans laquelle R représente un groupe alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone, et R' représente un reste organique inerte sous les conditions de la réaction, caractérisé en ce qu'on oxyde au moyen d'acide nitrique des composés de formule II



dans laquelle R et R' ont les significations déjà données.

2.- Un procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise de l'acide nitrique à au moins 70%.

20 3.- Un procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise de l'acide nitrique à 98-100%.

4.- Un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'on utilise un excès d'acide nitrique d'au moins 24 moles par mole de composé de formule II.

25 5.- Un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on opère à une température comprise entre 10 et 50°.

30 6.- Un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'on prépare des composés de formule I où R représente un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

7.- Un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'on prépare des composés de formule I où R désigne le groupe isopropyle.

35 8.- Un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'on prépare des composés

de formule I où R' représente un groupe alkyle.

9.- Un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'on prépare des composés de formule I où R' représente le groupe méthyle ou éthyle.

- 5 10.- Un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'on prépare l'isopropyl-tartronate de diéthyle.